

Cardiometabole risicofactoren, psychiatrische stoornissen en antipsychotische medicatie

Marc De Hert en Davy Vancampfort

UPC KU Leuven, campus Kortenberg

Keywords: screening – prevention – treatment – metabolic risk – cardiovascular risk – schizophrenia – bipolar disorder – depression

Inleiding

Mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, bipolaire en majeure depressieve stoornis hebben een slechtere lichamelijke gezondheid dan de algemene bevolking (1). Dit vertaalt zich in een levensverwachting die 13 tot 30 jaar lager ligt (2). Deze patiënten hebben een twee- tot driemaal verhoogde kans op vroegtijdig overlijden (3). Het verhoogde risico op vroegtijdig overlijden is niet alleen te wijten aan suïcide. De voornaamste vroegtijdige doodsoorzaak is cardiovasculaire ziekte (4). Mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen blijken immers een sterk verhoogd relatief risico te hebben op veranderbare risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten. **Tabel 1** biedt een overzicht van het geschatte voorkomen en het relatieve risico van veranderbare risicofactoren

Mensen met ernstige psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie, depressie of bipolaire stoornis, hebben een slechtere algemene gezondheid en een verminderde levensverwachting in vergelijking met de algemene bevolking. Deze verhoogde cardiovasculaire sterfte is gedeeltelijk toe te schrijven aan een hoger risico op beïnvloedbare risicofactoren zoals overgewicht of obesitas, roken, hyperglycemie, hypertensie en dyslipidemie. Ook antipsychotica kunnen gewichtstoename induceren en cardiovasculaire risicofactoren negatief beïnvloeden. Ondanks dit verhoogde risicoprofiel hebben patiënten met ernstige psychiatrische stoornissen nog steeds een beperkte toegang tot somatische zorg, met een minder adequate screening, opvolging en behandeling van het cardiovasculaire risico in vergelijking met de algemene bevolking. Een vroege herkenning en opvolging, preventieve maatregelen en een vroegtijdige multidisciplinaire aanpak van metabole en cardiovasculaire risicofactoren, kunnen nochtans een positieve bijdrage leveren aan het verbeteren van de gezondheidstoestand, het psychosociale functioneren en de beleefde kwaliteit van leven. In de behandeling van mensen met ernstige psychiatrische stoornissen dient dan ook meer nadruk gelegd te worden op een intensievere samenwerking tussen verschillende gezondheidswerkers. Een adequate somatische zorg is een belangrijke aanbeveling binnen de behandeling van mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen.

Tabel 1: Geschatte prevalentie en relatief risico van veranderbare risicofactoren voor cardio-vasculaire ziekte bij mensen met schizofrenie en bipolaire stoornis in vergelijking met de algemene bevolking (5, 6).

Veranderbare risicofactoren	Schizofrenie		Bipolaire stoornis	
	Prevalentie (%)	Relatieve Risico	Prevalentie (%)	Relatieve Risico
Obesitas	45-55	1,5-2	21-49	1-2
Roken	50-80	2-3	54-68	2-3
Diabetes	10-15	2	8-17	1,5-2
Hypertensie	19-58	2-3	35-61	2-3
Dislipidemie	25-69	≤ 5	23-38	≤ 3
MetS	37-63	2-3	30-49	1,5-2

MetS = metabool syndroom

Tabel 2: Risico op metabole stoornissen van verschillende antipsychotica (1).

Amisulpride	mild
Aripiprazole	Laag
Asenapine	Laag (? beperkte data)
Chlorpromazine	hoog (? beperkte data)
Clozapine	hoog
Haloperidol	Laag
Iloperidone	mild (? beperkte data)
Lurasidone	Laag (? beperkte data)
Olanzapine	hoog
Perphenazine	Laag
Quetiapine	matig
Risperidone	mild
Sertindole	mild
Ziprasidone	Laag

bij mensen met schizofrenie en bipolaire stoornis in vergelijking met de algemene bevolking (5, 6).

De oorzaken van het verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen zijn multifactorieel en omvatten factoren die toe te schrijven zijn aan een genetische belasting (7, 8), een ongezonde levensstijl (9), alsook aan effecten ten gevolge van de psychiatrische ziekte en van de behandeling (1, 10). Patiënten met psychiatrische stoornissen hebben vaker een ongezonde levensstijl met inbegrip van overmatig roken (11), een overmatige consumptie van vetten en suikers (12) en een gebrek aan lichaamsbeweging (9). Ook antipsychotica kunnen gewichtstoename induceren en leiden tot een verslechtering van verschillende cardiovasculaire risicofactoren (10).

Het risicoprofiel is echter niet voor alle antipsychotica hetzelfde (1). Bij de allereerste antipsychotica (laagpotente stoffen zoals chloorpromazine) werd gewichtstoename reeds als een belangrijke nevenwerking gerapporteerd. Later ontwikkelde hoogpotente stoffen van de eerste generatie (zoals haloperidol, flupentixol en pimozide) gaven geen of geringe metabole nevenwerkingen, maar hadden wel invaliderende motorische bijwerkingen. Met de komst van de tweede generatie antipsychotica in de jaren '90

werden metabole nevenwerkingen opnieuw een zeer actueel thema. Gewichtstoename leidt niet alleen tot een verminderde levensverwachting, maar vermindert ook de kwaliteit van leven (13). Dit maakt gewichtstoename tot een ernstige somatische complicatie. Een overzicht van het risico op metabole nevenwerkingen van verschillende antipsychotica wordt weergegeven in **tabel 2**.

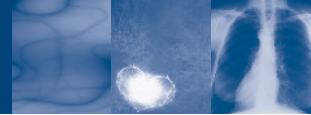
Mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen blijken een sterk verhoogd relatief risico te hebben op veranderbare risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten.

De literatuur met betrekking tot de effecten op het cardiovasculaire risico van medicatie voor depressie of bipolaire stoornis, zoals antidepressiva en stemmingsstabilisatoren, is voorlopig minder uitgebreid dan deze over antipsychotica. Mc Intyre et al. (14) verzamelde evidentie voor metabole nevenwerkingen van conventionele antidepressiva. De auteurs vonden indicaties voor gewichtstoename bij behandeling met phenelzine, tranylcypromine, tricyclische antidepressiva, paroxetine en mirtazapine. Een recente meta-analyse van Mc Knight et al. (15) toonde aan dat ook lithium tot een grotere gewichtstoename leidt dan placebo.

Aangezien de gezondheidsrisico's bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen mee bepaald worden door de levensstijl en de medicamenteuze behandeling, is frequente screening en regelmatige monitoring van cardiovasculaire risicofactoren van cruciaal belang. Gebleken is dat vroege herkenning, preventieve maatregelen en vroegtijdige behandeling een positieve bijdrage leveren aan het verbeteren van de gezondheidstoestand, het psychosociale functioneren en de beleefde kwaliteit van leven (1). Systematisch somatische screening is dan ook een belangrijke aanbeveling binnen de behandeling van mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen (16). In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken aangaande de screening en de opvolging van cardiovasculaire risicofactoren. Vervolgens worden algemene richtlijnen en concrete aanbevelingen voorgesteld.

Stand van zaken

Ondanks de hoge prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren is er duidelijke evidentie voor onderdetectie en onderbehandeling. In een recente meta-analyse (17) van 48 studies (n = 290,534) toonden we aan dat bij de aanvang van een medicamenteuze behandeling enkel de bloeddruk en triglyceriden gemeten werd, en dit bij meer dan de helft van de patiënten (**Tabel 3**). Hoewel er in de voorbije jaren zowel nationale als internationale richtlijnen voor screening, opvolging en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met antipsychotische medicatie voorgesteld werden, toont onze meta-analyse aan dat deze richtlijnen nauwelijks geïmplementeerd worden in de routineopvolging van patiënten (17). Zo geven de gegevens uit **tabel 3** aan dat na het uitvaardigen van specifieke screenings- en opvolgingsrichtlijnen



voor cardiovasculaire risicofactoren, enkel glucose significant meer gemeten werd.

Onderdetectie is echter niet het enige probleem. In een grootschalige Amerikaanse studie (18) kreeg 88% van de patiënten met een ernstige dyslipidemie geen behandeling.

Diabetes (EASD) en de *European Study of Cardiology* (ESC), van voldoende hoge kwaliteit is. Deze richtlijn werd ook in het Nederlands vertaald (21). Hieronder worden de belangrijkste aanbevelingen van deze richtlijn (16, 21) samengevat en vertaald naar de dagdagelijkse praktijk.

rekening houdend met geslacht, leeftijd, systolische bloeddruk en totale cholesterol, of de verhouding van de totale tot de HDL-cholesterol.

Een beperking is dat de bestaande SCORE-tabellen enkel het risico evalueren voor mannen ouder dan 50 jaar en voor vrou-

Tabel 3: Screening en opvolging van cardiovasculaire risicofactoren (1).

Meting	Screening bij aanvang (% patiënten)	Screening na uitvaardigen richtlijnen (% patiënten)
Gewichtsbepaling	47,9%	75,9%
Bloeddruk	69,8%	75,2%
Glucose	44,3%	56,1%*
LipideN	22,2%	37,2%
Cholesterol	41,5%	OD
Triglyceriden	59,9%	OD

*significante toename post versus pre ($p < 0,05$), OD = onvoldoende data

Bij mensen met hypertensie was dit 62%; van de patiënten met diabetes kreeg zelfs 32% geen behandeling. Vergelijkbare cijfers van onderbehandeling werden gevonden in een Europese studie gevoerd in 12 landen, met inclusie van 2.463 mensen met schizofrenie (19). Hiervan werd 10,9% behandeld voor hypertensie, 7,1% voor afwijkende lipiden en 3,5% voor diabetes, terwijl een bloedonderzoek bij 26% diabetes toonde, naast ernstige dyslipidemie bij 70% van de patiënten (1). Onbehandelde hypertensie werd bij 39% van de patiënten gevonden.

Een mogelijke verklaring voor deze onderdetectie en onderbehandeling, zelfs na het uitvaardigen van klinische richtlijnen, kan erin bestaan dat deze richtlijnen vaak te algemeen zijn en te weinig gebaseerd op systematische onderzoeksbevindingen. Zo toonden we in een systematische beoordeling van de kwaliteit van de bestaande klinische richtlijnen (20) aan dat enkel de Europese richtlijn van de *European Psychiatric Association* (EPA), ondersteund door de *European Association for the Study of*

De ESC beveelt aan dat automatisch alle risicofactoren actief worden aangepakt bij mensen met gekende hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2 of 1 met microalbuminurie, of bij mensen met een groot aantal individuele risicofactoren

Algemene richtlijnen

De EPA-richtlijnen baseren zich op de Europese richtlijnen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen van de *European Society of Cardiology* (ESC) (22, 23). De ESC beveelt aan dat automatisch alle risicofactoren actief worden aangepakt bij mensen met gekende hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2 of 1 met microalbuminurie, of bij mensen met een groot aantal individuele risicofactoren (22, 23). Voor andere mensen stellen de ESC-richtlijnen (22) dat de risicofactoren aangepakt moeten worden in verhouding tot het algemene cardiovasculaire risico zoals geëvalueerd met de 'Systematic Coronary Risk Evaluation' (SCORE)-tabellen,

wen ouder dan 55 jaar. Wetenschappelijke evidentie toont echter aan dat mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen meestal jonger zijn. Er is dan ook nood aan validatie van de risicotabellen voor deze specifieke patiënten. Om ervoor te zorgen dat jonge mensen met een hoog risicoprofiel, in vergelijking met anderen van dezelfde leeftijd, ook een aangepaste behandeling kunnen krijgen, bevatten de Europese richtlijnen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen eveneens een tabel met betrekking tot het relatieve risico, die gebaseerd is op rookgedrag, systolische bloeddruk en totale cholesterol (**Figuur 1**). Aangezien er geen aangepaste risicoscore is voor mensen met psychiatrische stoornissen die een verhoogd risico lopen op vervroegde mortaliteit door cardiovasculaire ziekten, is het aangewezen om de inschatting van het cardiovasculaire risico te baseren op de SCORE-tabellen betreffende het relatieve risico (**Figuur 1**). Indien de individuele risicofactoren sterk verhoogd zijn, moeten deze op een individuele basis aangepakt worden. Een overzicht van de

absolute abnormale waarden voor deze belangrijke meetbare risicofactoren (22) is weergegeven in Tabel 4.

Concrete aanbevelingen

In de algemene bevolking wordt de evaluatie van het cardiovasculaire risicoprofiel uitgevoerd in de eerstelijnsgezondheidszorg. Mensen met ernstige psychiatrische stoornissen hebben echter vaak moeilijkheden met de toegang tot de algemene gezondheidszorg (24). Psychiaters die antipsychotica voorschrijven, zijn vaak het best geplaatst om de risicotaxatie en de aanpak te coördineren, zeker indien er concrete afspraken gemaakt worden omtrent een gedeelde zorg tussen algemene en specialistische gezondheidsvoorzieningen. Het is dan ook belangrijk een inschatting van het cardiovasculaire risicoprofiel te bekomen bij het eerste psychiatrische consult, zodat veranderingen doorheen de behandeling adequaat kunnen worden opgevolgd.

Aanbevelingen voor de algemene screening

De anamnese en het onderzoek bij het eerste psychiatrische consult omvatten minimaal:

- de medische voorgeschiedenis geschiedenis: cardiovasculaire aandoeningen, diabetes of verwante aandoeningen;
- de familiale geschiedenis belasting aangaande cardiovasculaire aandoeningen, diabetes of verwante aandoeningen;
- rookgewoonten;
- body mass index (BMI);
- nuchtere glycemiespiegel;
- nuchtere lipidenspiegel: totale cholesterol, triglyceriden, LDLcholesterol (berekend) en HDL-cholesterol;
- bloeddruk (gemiddelde van 2 metin-

gen), pols, hart -en longauscultatie, pulsaties aan de voet;

- indien mogelijk: electrocardiogram in rust.

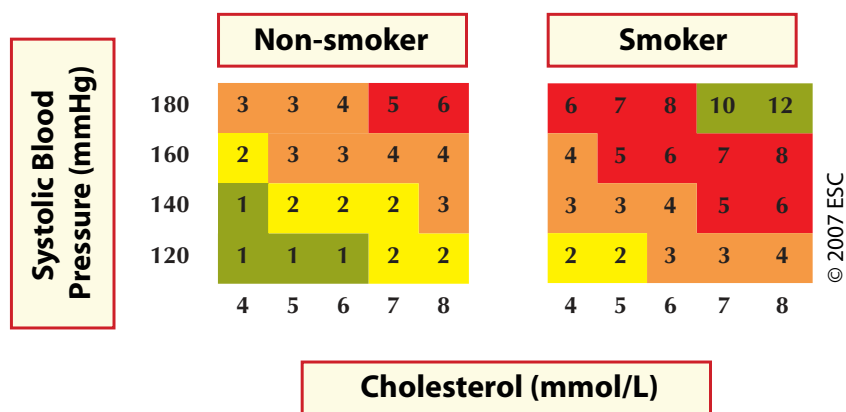
Psychiaters die antipsychotica voorschrijven, zijn vaak het best geplaatst om de risicotaxatie en de aanpak te coördineren, zeker indien er concrete afspraken gemaakt worden omtrent een gedeelde zorg tussen algemene en specialistische gezondheidsvoorzieningen.

Normale en afwijkende streefwaarden voor glucose, lipiden en bloeddruk werden aangegeven in Tabel 4. Het is aangewezen dat de eerste metingen gebeuren bij initiële presentatie, dus alvorens antipsychotica voorgeschreven worden.

Aanbevelingen bij het instellen van een antipsychoticum.

1. Bij het instellen van een antipsychoticum dient de behandelende psychiater rekening te houden met de verschillen in metabole risico's. Antipsychotica met het hoogste risico zijn clozapine en olanzapine; antipsychotica met een lager risico zijn quetiapine en risperidone.
2. Voorschrijven van een antipsychoticum dient gepaard te gaan met het voorschrijven van een actieve, gezonde levensstijl.

Figuur 1: Relatieve risico op een fatale cardiovasculaire ziekte.



Voorlichting is essentieel. Eventuele verwijzing naar een meer gespecialiseerd zorgaanbod kan overwogen worden.

Aanbevelingen bij opvolging van metabole parameters

De frequentie van de opvolging hangt af van de persoonlijke geschiedenis van de patiënt en van de aanwezigheid van risicofactoren bij de eerste meting.

- Bij patiënten met normale waarden bij een eerste meting is het aangewezen de metingen te herhalen 6 en 12 weken na het instellen van een behandeling, en nadien ten minste jaarlijks.
- In de eerste fase van de behandeling is het belangrijk om wekelijks het gewicht te volgen om mensen te identificeren die snel in gewicht veranderen na het opstarten van antipsychotische medicatie.
- Bij patiënten met diabetes moet de glycemiestatus (met bepaling van HbA1c) regelmatig gebeuren (bij voorkeur om de 3 maanden).

Aanbevelingen bij vastgestelde metabole afwijkingen

Bij geconstateerde metabole afwijkingen dient gewichtsvermindering nagestreefd te worden door het voorschrijven van een dieet en beweging.

Tabel 4: Abnormale waarden voor belangrijke meetbare risicofactoren van cardiovasculaire ziekte (22).

	Abnormale waarde
Nuchtere glucose	afwijkende nuchtere glucose: tussen 110 en 125mg/dl (6,1 en 7mmol/l) diabetes: ≥ 126 mg/dl (7,0mmol/l)
Totale cholesterol	zonder diabetes: > 190 mg/dl (5mmol/l) met diabetes: > 175 mg/dl (4,5mmol/l)
LDL-cholesterol	zonder diabetes: > 115 mg/dl (3mmol/l) met diabetes: > 100 mg/dl (2,5mmol/l)
Bloeddruk	zonder diabetes: $> 140/90$ mmHg met diabetes: $> 130/80$ mmHg

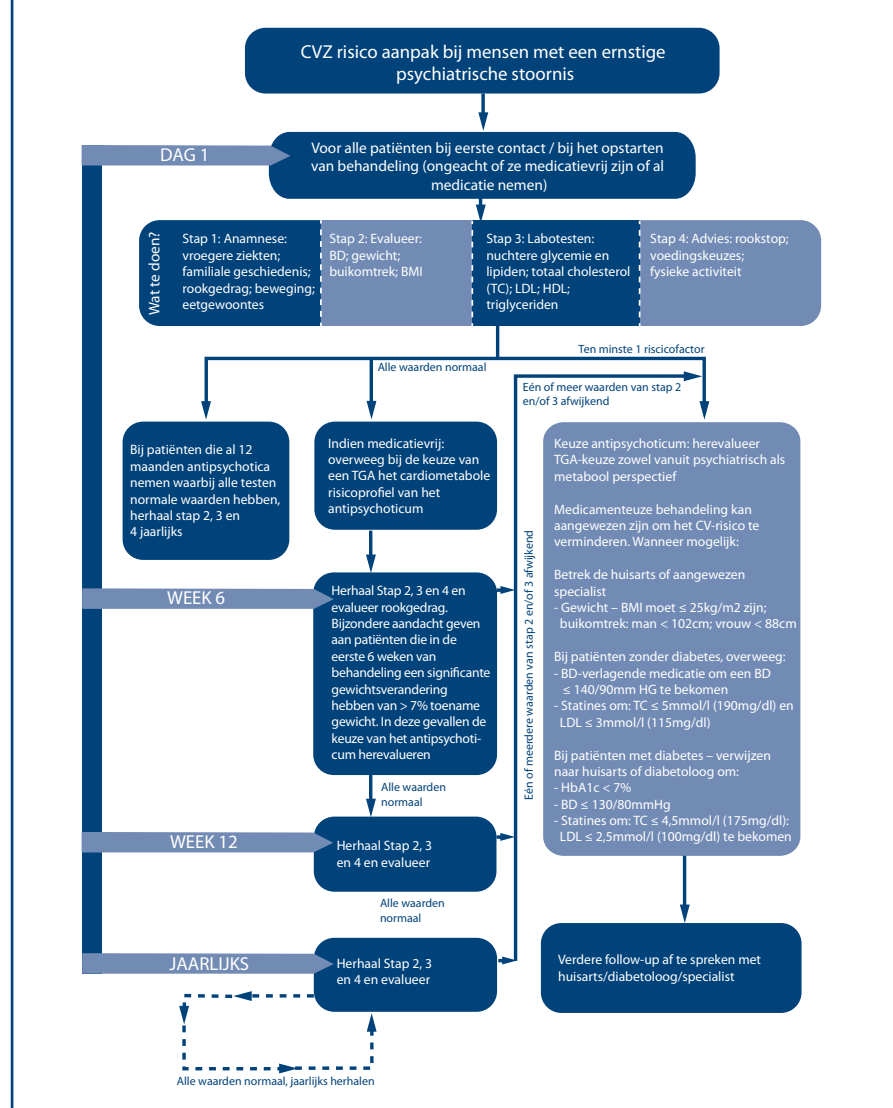
- Opvolging door een diëtist(e) kan voorgeschreven worden door de huisarts.
- Onderzoek toont aan dat de drempel naar reguliere fitnesscentra vaak te hoog is voor patiënten met ernstige psychiatrische problemen. Beweegadvies op maat door een kinesitherapeut wordt op dit moment in België nog niet altijd terugbetaald door de ziekenfondsen. We onderschrijven dan ook de aanbeveling van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn schizofrenie (25), volgens dewelke centra voor geestelijke gezondheidszorg structurele programma's moeten aanbieden die gericht zijn op een actieve levensstijl.
- De onafhankelijke ziekenfondsen bieden een tegemoetkoming in de behandeling voor obesitas. Afhankelijk van de criteria is deze behandeling individueel of multidisciplinair van aard:

- De individuele benadering is aangewezen bij mensen met overgewicht (BMI tussen 25 en 30). Deze benadering is gebaseerd op individuele preventie en begeleiding door een diëtist (met terugbetaling en aanmoedigingspremie).
- De multidisciplinaire behandeling in een obesitascentrum is aangewezen voor mensen met matige tot ernstige obesitas (BMI van 30 of meer) en voorziet een zorgtraject in een referentiecentrum dat gespecialiseerd is in de multidisciplinaire be-

handeling van obesitas (begeleiding door artsen, diëtisten, psychologen, kinesitherapeuten). Voor meer con-

crete informatie aangaande erkende referentiecentra wordt verwezen naar:

Figuur 2: Stroomschema CVZ-risicoaanpak bij mensen met een ernstige psychiatrische stoornis.



- <http://www.mloz.be/nl/page/het-obesitasplatform-de-kijker> [Vlaanderen]
- <http://www.mloz.be/fr/page/plate-forme-de-lob%C3%A9sit%C3%A9> [Wallonië]

- Indien de behandeling ontoereikend is, dient een antipsychoticum met een lager risico overwogen te worden, bijvoorbeeld aripiprazole, amisulpride, ziprasidone of een hoogpotent antipsychoticum van de eerste generatie.
- Wanneer ook de switch naar een lager risico antipsychoticum niet wenselijk/ effectief is, dient de psychiater in samenspraak met de huisarts te zorgen voor een adequate medicamenteuze behandeling voor hyperglycemie, dyslipidemie of hypertensie. Er zijn ook verschillende farmacologische strategieën uitgetoetst om gewichtstoename door medicijnen te voorkomen of om te keren. Geen enkel medicijn bleek erg effectief te zijn, hoewel systematische reviews enige evidentie toonde voor metformine als middel om door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename bij zowel adolescenten als volwassenen te beperken (27, 28). Grotere en langer durende studies blijven nodig, maar metformine kan overwogen worden bij mensen met bijkomende risicofactoren zoals reeds bestaande metabole afwijkingen en/of een familiale belasting voor diabetes.

De aanbevelingen worden samengevat in het onderstaande stroomschema (16, 21) (Figuur 2).

Aanbevelingen voor jongeren

Aangezien obesitas en andere metabole stoornissen ook geobserveerd worden bij jongeren die antipsychotica nemen (29), vormen zij evenzeer een groep met een

verhoogd risico. Ook hier is een nauwkeurige opvolging van cardiovasculaire risicofactoren aangewezen, samen met een aangepast voedingsadvies en levensstijl-interventies zoals aanbevolen in de pediatrie richtlijnen ter zake (30).

Referenties

- De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Maj M, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chron Dis* 2006;3:A42.
- Saha S, Chant D, Mc Grath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sørensen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophrenia Research* 2000;45:21-8.
- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
- Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectrums* 2007;12 (Suppl. 17):12-20.
- van Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O, Peuskens J, van Os J, De Hert M. MTHFR genotype and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121(1-3):193-8.
- van Winkel R, Moons T, Peerbooms O, Rutten B, Peuskens J, Claes S, et al. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(5):270-6.
- Vancampfort D, Knapen J, Probst M, van Winkel R, Deckx S, Maurissen K, et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177(3):271-9.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Antipsychotic medications metabolic, cardiovascular and cardiac risks. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):114-26.
- Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: An analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2010;119:101-9.
- Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Nutritional assessment of patients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Bull* 2003;29:393-7.
- De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, Kalnicka D, Hanssens L, Van Eyck D, et al. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophr Res* 2006;88:222-6.
- McIntyre RS, Park KY, Law CW, Sultan F, Adams A, Lourenco MT, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010;24(9):741-53.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9817):721-8.
- De Hert M, Dekker J, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness: Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- Mitchell A, Delafon V, Vancampfort D, Correll C, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
- Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86(1-3):15-22.
- De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR study. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18, S444.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll C, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
- De Hert M, Dekker J, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovasculaire ziekte en diabetes bij mensen met een ernstige psychiatrische stoornis: Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Tijdschr voor Geneeskunde* 2010;66:269-281.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2007;14(Suppl 2):E1-E40.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;doi 10.1093/eurheartj/ehs092.
- Van Alphen C, Ammeraal M, Blanke C, Boonstra H, Boumans R, Bruggeman S, Casteley FL, et al. (2012). Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie. Utrecht: De Tijdstroom.
- De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
- Vancampfort D, Knapen J, Probst M, De Hert M. Fysieke activiteit en schizofrenie: wetenschappelijke evidentie en concrete richtlijnen. *Neuron* 2001;16(7):1-5.
- Lee YJ, Jeong JH. A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(5):537-45.
- Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(3):377-82.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):144-58.
- Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE, for the Expert Panel on Cardiovascular Health and Risk Reduction in Youth. Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. *Pediatrics* 2012;129(5):e1311-e1319.